

# AWARE

## Watchful waiting vs. repair of oligosymptomatic incisional hernias

(Beobachtung vs. Operation von oligosymptomatischen Narbenhernien)

### Kurz-Protokoll

Version 2.3 / 30.09.2012

### Studienleiter

Dr. J. C. Lauscher, Prof. Dr. J.-P. Ritz, Prof. Dr. H. J. Buhr

#### 1 Kurz-Synopsis (s. S. 5 ausführliches Studienprotokoll ff.)

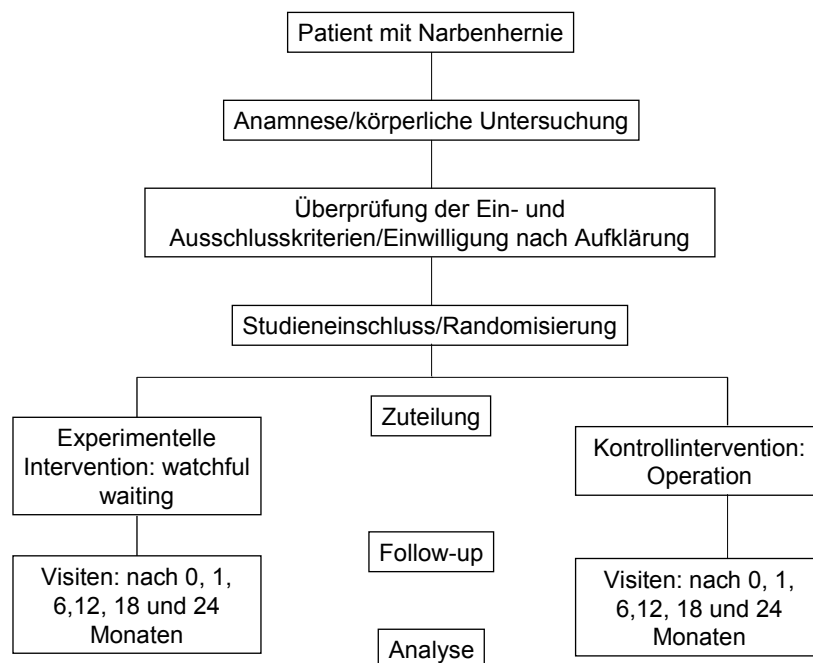
<b>Studiendesign</b>	Prospektiv-randomisierte zweiarmige Multicenter-Studie.
<b>Hypothese</b>	Watchful waiting ist der OP von a- und oligosymptomatischen Narbenhernien in Bezug auf Schmerzen während normaler Aktivitäten nicht unterlegen.
<b>Behandlungsstrategie</b>	Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und informed consent erfolgt die Randomisierung in die experimentelle Gruppe (watchful waiting) bzw. die Kontrollgruppe (OP). Die Patienten der experimentellen Gruppe erhalten mündlich Verhaltensregeln und schriftliche Instruktionen mittels Faltblatt. Bei akuten Beschwerden (v. a. akute Inkarzeration) sind die Patienten angehalten, sofort einen Arzt oder – wenn möglich – das Studienzentrum aufzusuchen.
<b>Experimentelle Gruppe</b>	Die Patienten werden 24 Monate nachbeobachtet. Visiten mit körperlicher Untersuchung + Befragung erfolgen nach 1 Monat, 12 Monaten und 24 Monaten. Interviews mittels Fragebogen erfolgen nach 6 und 18 Monaten.
<b>Kontrollgruppe</b>	Narbenhernienverschluss mit Netz offen (nicht-resorbierbares oder teilweise resorbierbares Kunststoffnetz) oder laparoskopisch (IPOM) oder Nahtverfahren. Für Hernien <3 cm ist ein Nahtverfahren (Stoß-auf-Stoß oder Mayo) zu erwägen. Bei Hernien ≥3 cm wird der Narbenhernienverschluss mit Netz empfohlen. Eine weite Überlappung des Netzes über den Faszienrand ist anzustreben. Offene Reparaturtechniken (Onlay, Inlay, intraperitoneal Onlay) sind erlaubt. Die Patienten werden 24 Monate nachbeobachtet. Visiten mit körperlicher Untersuchung + Befragung erfolgen nach 1 Monat, 12 Monaten und 24 Monaten. Interviews mittels Fragebogen erfolgen nach 6 und 18 Monaten.

<b>Einschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li><li>- A- / oligosymptomatische Narbenhernie (kein hernienabhängiger Schmerz während normaler Aktivitäten: z. B. Treppen steigen, von einem Stuhl aufstehen, Spazieren gehen, Hausarbeit)</li></ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Keine nachweisbare Hernie bei der körperlichen Untersuchung</li><li>- Akute Hernieninkarzeration</li><li>- Notfallmäßiger Narbenhernienverschluss</li><li>- Schmerzen oder Diskomfort verursacht durch die Narbenhernie während normaler Aktivitäten</li><li>- lokale oder systemische Infektion (relevante Erhöhung Infektparameter; lokale Infektzeichen: Rötung, Schwellung, Überwärmung)</li><li>- ASA-Score <math>&gt;3</math></li><li>- Patienten mit metastasiertem Tumorleiden in Palliativsituation</li><li>- Unfähigkeit, den präoperativen Fragebogen zu verstehen bzw. zu beantworten</li><li>- Hernienverschluss mit biologischer Prothese (z. B. Surgisis<sup>®</sup>)</li></ul>
<b>Zielparameter</b>	<p><b>Primärer Zielparameter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Schmerz während normaler Aktivitäten als Folge der Hernie bzw. der OP 2 Jahre nach Studieneinschluss gemessen auf den Surgical Pain Scales (SPS).</li></ul> <p><b>Sekundäre Zielparameter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Behandlungskosten</li><li>- Patientenzufriedenheit</li><li>- Schmerzen in Ruhe, Schmerzen während Arbeit / Sport, Schmerzmaximum (SPS)</li><li>- Durch Schmerz verursachte Einschränkung der täglichen Aktivitäten (Pain Disability Index; PDI)</li><li>- Lebensqualität (SF-36)</li><li>- Depression/Angst (Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-D)</li><li>- Postoperative Komplikationen</li><li>- Mortalität</li></ul> <p><u>Nur in der watchful waiting-Gruppe:</u> Häufigkeit einer akuten Inkarzeration; Größenzunahme der Hernie (Größter Herniendurchmesser sonographisch bei Studieneinschluss und nach 2 Jahren Follow-up)</p> <p><u>Nur in der OP-Gruppe:</u> Rezidivrate</p>
<b>Sicherheit</b>	<p>Unerwünschte Ereignisse (AEs) und schwere unerwünschte Ereignisse (SAEs) werden dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden an den Studienleiter gemeldet.</p> <p>Ein dreiköpfiges Data Safety Monitoring Board (DSMB) kommt ein Mal jährlich zusammen, überprüft und vergleicht AEs und SAEs in beiden Gruppen und gibt ggf. Empfehlungen zu Modifikationen der Studie.</p> <p>Es sind keine Zwischenauswertungen bzgl. des primären Endpunkts vorgesehen.</p>

**Abbruchkriterien**

Kein Abbruchkriterium.

## 2 Ablaufschema (s. S. 10 ausführliches Studienprotokoll)



## 3 Workflow (s. S. 15 ausführliches Studienprotokoll ff.)

### 3.1 Screening und Studieneinschluss

Das Screening muss mindestens 24 Stunden präoperativ erfolgen. Die Teilnahme an einer anderen Studie ist kein Ausschlusskriterium.

Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien mittels studienspezifischer Anamnese und körperlicher Untersuchung durch einen mit der Studie vertrauten Arzt.

Sind Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt: Standardisierte Aufklärung des Patienten und Einholung der Einverständniserklärung (s. Patienteninformation und Einverständniserklärung).

Sind Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllt, erfolgt eine Dokumentation der Ein- und Ausschlusskriterien im Screening Log.

Dokumentation folgender Parameter zunächst in der Source-Dokumentation (Papier). Die Source-Dokumentation wird in der Studienakte abgelegt. Anschließend zeitnahe Übertragung der Daten in den eCRF (s. Visitenplan Zeitpunkt V1):

- Ein- und Ausschlusskriterien
- Demographische Daten
- Anamnese (Nebenerkrankungen, Risikofaktoren)
- Aktuelle Medikation (Hausmedikation kann weiter eingenommen werden; keine Medikation führt per se zum Studienausschluss)
- Klinische Untersuchung (Verifizierung Hernie, sonographische Größenbestimmung des maximalen Durchmessers der Faszienlücke, Schmerzen/ Dysästhesien im Hernienbereich)
- Labor (kl. Chemie, BB, Gerinnung)

- Fragebögen zu Hernien-assoziierten Schmerzen (SPS, PDI)
- Fragebogen zu Lebensqualität (SF-36)
- Fragebogen zu Depression (HADS-D)

### **3.2 Randomisierung** (s. Seite 17 ausführliches Studienprotokoll ff.)

Die Randomisierung wird online mit einem Randomisierungstool durchgeführt. Jeder Prüfarzt bekommt einen persönlichen Zugang zum Randomisierungstool. Die für die Randomisierung notwendigen Stratifizierungsmerkmale sind das Studienzentrum, die Herniengröße (< 4 cm vs. ≥ 4 cm) und die geplante Operationstechnik (laparoskopisch vs. offen).

Jedem Patienten wird eine eindeutige Patientennummer (zwischen 001 und 636) zugewiesen.

Aus Transparenzgründen wird der Randomisierungsvorgang protokolliert (Audit Trail). Das Ergebnis der Randomisierung (Gruppe und Patientennummer) wird dem Prüfarzt und dem Studienleiter per E-Mail übermittelt.

Die zugewiesene Gruppe und Patientennummer müssen in die Studiendatenbank übertragen werden.

## **4 Follow-up** (s. S. 15 ausführliches Studienprotokoll ff.)

### Experimenteller Arm („watchful waiting“)

Nach Randomisierung in den experimentellen Arm werden die Patienten über Verhaltensmaßnahmen in verschiedenen Alltagssituationen, über Warnsymptome und Zeichen einer Inkarzeration aufgeklärt und erhalten Informationsbroschüren mit Kontaktdaten und Notrufnummern.

In Notfallsituationen sind die Patienten gehalten, das jeweilige Studienzentrum aufzusuchen. Ist das nicht möglich, ist das Studienzentrum vom aufnehmenden Krankenhaus zu informieren.

Die Patienten werden 1 Monat, 12 Monate und 24 Monate nach Studieneinschluss körperlich untersucht und zusätzlich nach 6 und 18 Monaten mündlich nachbefragt (s. Visitenplan). Die körperlichen Untersuchungen sind jeweils durch einen mit der Studie vertrauten Arzt durchzuführen. Die Nachbefragungen können durch einen mit der Studie vertrauten Arzt oder eine mit der Studie vertraute MTA / einen Studenten durchgeführt werden.

Dabei werden die Fragebögen SPS, PDI, SF-36, HADS-D bearbeitet, die Patientenzufriedenheit und mögliche AEs bzw. SAEs abgefragt. Die körperliche Untersuchung dient der Re-Evaluation der Hernie, der Beschwerdesymptomatik und dem Ausschluss einer Einklemmung. Nach 24 Monaten erfolgt eine Sonographie der Bauchdecke.

### Kontrollarm (Operation)

Nach Randomisierung in den Kontrollarm werden die Patienten 1-30 Tage nach Randomisierung operiert.

Der Operateur oder der 1. Assistenz muss mindestens 30 Narbenhernienhernienverschlüsse durchgeführt haben.

Der Hernienverschluss kann in offener oder laparoskopischer Technik erfolgen. Der Einsatz von biologischen Netzen ist ausgeschlossen. Die Wahl der Operationstechnik (Naht oder Netz), der Netzlage (Onlay, Inlay, Sublay, IPOM) sowie des Netzmaterials (teilresorbierbares oder nicht-resorbierbares Kunststoffnetz, mit oder ohne Beschichtung) obliegt dem Ermessen des Operateurs. Bei Hernien ≥ 3 cm ist ein Netzverfahren empfohlen, aber nicht obligat. Die Operationstechnik (Netz- oder Nahtverfahren, Lage des Netzes, Art des Netzes, verwendetes Fadenmaterial, Netzüberlappung) ist zu dokumentieren (s. Visitenplan V2).

Die Patienten werden 1 Monat, 12 Monate und 24 Monate nach Studieneinschluss körperlich untersucht und zusätzlich nach 6 und 18 Monaten mündlich nachbefragt. Die körperlichen Untersuchungen sind jeweils durch einen mit der Studie vertrauten Arzt durchzuführen. Die

Nachbefragungen können durch einen mit der Studie vertrauten Arzt oder eine mit der Studie vertraute MTA/ einen Studenten durchgeführt werden. Die körperliche Untersuchung dient dem Ausschluss eines Narbenhernienrezidivs. Bei unsicheren Befunden ist eine Sonographie der Bauchdecke erforderlich.

### Wechsel des Behandlungsarms

Ein Wechsel des Behandlungsarms ist im Studienverlauf in beiden Gruppen frühestens 1 Monat nach Studieneinschluss unabhängig von den Beschwerden des Studienteilnehmers möglich. Die Gründe für einen Wechsel des Behandlungsarms sind zu dokumentieren. Zum Zeitpunkt des Wechsels des Behandlungsarms erfolgt eine zusätzliche komplette Visite mit körperlicher Untersuchung und Sonographie der Bauchdecke in der Watchful-waiting-Gruppe.

## 5 Visitenplan (s. S. 18 ausführliches Studienprotokoll ff.)

Methode	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Datum	-1 d	0	1 Mo	6 Mo	12 Mo	18 Mo	24 Mo
Anamnese/ demographische Daten	X						
Überprüfung Einschluss-/Ausschlusskriterien	X						
Einwilligung nach Aufklärung	X						
Medikation	X						
Klinische Untersuchung	X		X		X		X
Labor	X						
Sonographie Bauchdecke	X						X
Intraop. Befund, OP-Methode		X					
Postoperative Komplikationen			X		X		X
SPS	X			X	X	X	X
PDI	X			X	X	X	X
SF-36	X			X	X	X	X
HADS-D	X						X
Patientenzufriedenheit (Likert-Skala)				X	X	X	X
AEs/SAEs		X	X	X	X	X	X
Behandlungskosten/Arbeitsunfähigkeit			X	X	X	X	X

Die Visiten dürfen maximal 2 Wochen von dem projektierten Datum abweichen. Bei größerer Abweichung ist der Grund zu dokumentieren.

## 6 Dokumentation und Bewertung von AEs und SAEs (s. S. 19 ausführliches Studienprotokoll ff.)

Sämtliche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAEs) sowie alle unerwünschten Ereignisse (AEs) werden vom Prüfarzt bewertet und sind in der Krankenakte sowie im CRF zu dokumentieren, unabhängig davon, ob nach Meinung des Prüfarztes ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studiendurchführung besteht oder nicht.

Als AE sind definiert:

- Akute Inkarzation
- Aufnahme auf Intensivstation

- Darmverletzung
- Einklemmung der Hernie
- Enterokutane Fistel
- Erbrechen
- Harnwegsinfekt
- Hernienrezidiv
- Intraabdomineller Abszess
- Kardiale Komplikationen
- Lungenarterienembolie
- Netzinfection
- Obstipation
- Organverletzung
- Pneumonie
- Re-Operation
- Revisionspflichtige Nachblutung / transfusionspflichtige Blutung
- Schmerzen in Ruhe
- Sepsis
- Stationäre Wiederaufnahme
- Subileus / Ileus
- Tiefe Venenthrombose
- Tod
- Wundinfektion

Meldung von SAEs:

Der Prüfarzt unterrichtet den Studienleiter (über das KKS Charité) innerhalb von 3 Tagen über das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses und übermittelt ihm einen ausführlichen schriftlichen Bericht (SAE-Bogen). Tödliche oder lebensbedrohliche SAEs werden unverzüglich, d. h. innerhalb von 24 h, nach Kenntnis gemeldet.

**Die Meldung erfolgt per Fax an:**

Rita Pilger, KKS Charité

Fax: 030 – 450-553937

## **7 Dateneingabe und Datenmanagement**

(s. S. 22 ausführliches Studienprotokoll ff.)

Alle patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Der Prüfarzt führt eine vertrauliche Patientenliste, in der die Patientennummern und/oder das Pseudonym mit dem vollen Patientennamen verbunden sind. Zu dieser Liste hat nur das lokale Studienteam und der Monitor Zugriff.

Die in der Studie erhobenen medizinischen Daten der Patienten werden im eCRF erfasst. Hierzu wird die Studiensoftware secuTrial® verwendet. Sie generiert für jeden Patienten automatisch ein Pseudonym. Sämtliche Studiendaten werden dann in der Studiendatenbank nur noch mit dem Pseudonym verknüpft.

Die Studiendaten werden online erfasst und direkt in die Studiendatenbank übertragen. Eine lokale Datenspeicherung findet nicht statt.

# AWARE

Watchful waiting vs. repair of  
oligosymptomatic incisional hernias

---

## Studienleiter:

Dr. Johannes Lauscher  
Chirurgische Klinik I  
Charité Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin

Telefon: 030 8445 2948  
Fax: 030 450 522 902  
E-mail: [johannes.lauscher@charite.de](mailto:johannes.lauscher@charite.de)

## Projektmanagement:

Dr. Gerrit zur Hausen  
Chirurgische Klinik I  
Charité Campus Benjamin Franklin  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin

Telefon: 030 8445 2948  
Fax: 030 450 522 902  
E-mail: [gerrit.zurhausen@charite.de](mailto:gerrit.zurhausen@charite.de)

## Kontakt KKS Charité:

Ramona Stöckl, MSc  
Charité Virchow Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Telefon: 030 450 553872  
Fax: 030 450 553937  
E-Mail: [ramona.stoeckl@charite.de](mailto:ramona.stoeckl@charite.de)